

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
 総括研究報告書

病態別の患者の実態把握のための調査および肝炎患者の病態に即した相談に対応できる
 相談員育成のための研修プログラム策定に関する研究

本邦におけるウイルス性急性肝炎の発生状況と治療法に関する研究

研究代表者 八橋 弘

国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター 臨床研究センター長

研究要旨 1980年から2013年までの過去34年間に、国立病院機構肝疾患ネットワーク参加34施設内で散発性急性肝炎として登録された症例数は4,766例で、うちA型が1,633例（34.3%）、B型が1,394例（29.2%）、C型が420例（8.8%）、非A非B非C型肝炎が1,319例（27.7%）であった。

2000-2009年の期間内の頻度は、A型16.3%、B型38.0%、C型9.2%、非A非B非C型36.6%であり、B型と非A非B非C型が大勢を占める状況にあった。2010-2012年の3年間ににおいては261例の登録、A型33例（12.6%）、B型112例（42.9%）、C型33例（12.6%）、非A非B非C型83例（31.8%）であった。そして今回登録された2013年単年は87例の登録があり、A型9例（10.3%）、B型31例（35.6%）、C型11例（12.6%）、非A非B非C型36例（41.3%）であった。

A型肝炎の発生に関しては1983年（162例）と1990年（187例）に流行を認めるも、それ以後は減少傾向にある。ただし2007年から2009年の3年間は毎年10例未満であったが、2010年21例、2011年6例、2012年6例、2013年9例の発生数であった。

1980年から2010年までの期間のE型肝炎の頻度は、非A非B非C型肝炎の6.0%（59/983）であったが、2011年非A非B非C型肝炎の11.5%（3/26）、2012年非A非B非C型肝炎の11.1%（3/27）、2013年非A非B非C型肝炎の20.6%（7/34）であった。

B型肝炎の中で、いわゆる欧米型B型肝炎（Gt A）の発生頻度は、2000年前後以後増加し、2007年は52.3%（23/44）、2008年54.8%（23/42）と50%以上の頻度であったが、2009年は40.8%（20/49）、2010年は33.3%（14/42）、2011年は40.7%（11/27）、2012年31.7%（13/40）であったが、2013年79.3%（23/29）であった。

研究組織 各施設代表者（H26年1月時点）
 大原 行雄 北海道医療センター
 眞野 浩 仙台医療センター
 上司 裕史 東京病院
 小松 達司 横浜医療センター
 古田 清 まつもと医療センター
 太田 肇 金沢医療センター
 三田 英治 大阪医療センター
 高野 弘嗣 呉医療センター
 山下 晴弘 岡山医療センター
 林 亨 四国こどもとおとなの医療センター
 佐藤 丈顕 小倉医療センター
 中牟田 誠 九州医療センター

室 豊吉 大分医療センター
 平田 啓一 災害医療センター
 二上 敏樹 西埼玉中央病院
 中村 陽子 相模原病院
 島田 昌明 名古屋医療センター
 米田 俊貴 京都医療センター
 脇岡 泰三 大阪南医療センター
 有尾 啓介 嬉野医療センター
 高橋 正彦 東京医療センター
 山本 哲夫 米子医療センター
 杉 和洋 熊本医療センター
 酒井 浩徳 別府医療センター
 西村 英夫 旭川医療センター

正木 尚彦	国立国際医療研究センター 国府台病院
加藤 道夫	南和歌山医療センター
竹崎 英一	東広島医療センター
蒔田 富士雄	西群馬病院
高木 均	高崎総合医療センター
平嶋 昇	東名古屋病院
牧野 泰裕	岩国医療センター
吉澤 要	信州上田医療センター
富澤 稔	下志津病院
研究協力者	
山崎 一美	長崎医療センター

A. 研究目的

国立病院機構肝疾患ネットワーク参加施設をフィールドとして急性肝炎の疫学、発生状況を調査する。また、いわゆる原因不明とされる非A非B非C型急性肝炎におけるE型肝炎感染の実態を明らかにするとともに、最近、本邦で発生増加が懸念されている欧米型B型肝炎 (genotype A) の発生状況、頻度を明らかにする目的で検討をおこなう。

B. 研究方法

全国34施設からなる国立病院機構肝疾患ネットワーク参加施設をフィールドとして

多施設共同研究をおこなう。各施設に急性肝炎として入院した患者の症例登録をおこない、各起因ウイルス別に発生頻度を調査する。急性肝炎の分類としては、感染経路から、散発性と輸血後の2群に分類し、また起因ウイルス分類としては、A型、B型、C型、非A非B非C型肝炎の4群に分類した。また、E型肝炎は非A非B非C型急性肝炎の患者血清からHEV抗体測定した。なおHEV-RNAの検出、塩基配列決定は2013年登録例はまだ行っていない。HBV genotypeはEIA法で行った。

本研究は「疫学研究のための倫理指針」および「個人情報保護法」を順守し、患者への研究協力の説明と同意は、書面にて遂行した。

C. 研究結果

散発性急性肝炎の頻度

1980年から2013年までの過去34年間に、本研究参加ネットワーク施設内で、散発性急性肝炎として登録された症例数は4,766例で、うちA型が1,633例 (34.3%)、B型が1,394例 (29.2%)、C型が420例 (8.8%)、非A非B非C型肝炎が1,319例 (27.7%) であった (表1)。

表1. 散発性急性肝炎の型別年次推移 (1980-2013年, 34施設)

年	A型	B型	C型	非ABC型	計	年	A型	B型	C型	非ABC型	計
80	44 (30.6)	55 (38.2)	16 (11.1)	29 (20.1)	144	97	49 (43.4)	25 (22.1)	9 (8.0)	30 (26.5)	113
81	50 (33.4)	42 (28.0)	17 (11.3)	41 (27.3)	150	98	30 (21.9)	37 (27.0)	7 (5.1)	63 (46.0)	137
82	37 (28.2)	55 (42.0)	13 (9.9)	26 (19.8)	131	99	52 (43.3)	27 (22.5)	7 (5.8)	34 (28.3)	120
83	162 (57.7)	51 (18.1)	16 (5.7)	52 (18.5)	281	00	15 (17.7)	34 (39.0)	8 (9.2)	30 (35.3)	87
84	57 (32.8)	66 (37.9)	9 (5.2)	42 (24.1)	174	01	39 (30.0)	45 (34.6)	17 (13.1)	29 (22.3)	130
85	33 (20.9)	51 (32.3)	18 (11.4)	56 (35.4)	158	02	45 (38.5)	29 (24.8)	8 (6.8)	35 (29.9)	117
86	65 (33.5)	54 (27.8)	21 (10.8)	54 (27.8)	194	03	23 (22.5)	31 (30.4)	12 (11.8)	36 (35.3)	102
87	31 (17.9)	62 (35.8)	18 (10.4)	62 (35.8)	173	04	14 (11.0)	60 (47.2)	11 (8.7)	42 (33.1)	127
88	86 (45.3)	46 (24.2)	17 (8.9)	41 (21.6)	190	05	12 (9.8)	39 (34.8)	8 (7.1)	53 (47.3)	112
89	122 (51.9)	47 (20.0)	16 (6.8)	50 (21.3)	235	06	19 (17.8)	49 (45.8)	11 (10.3)	28 (26.2)	107
90	187 (65.8)	39 (13.7)	14 (4.9)	44 (15.5)	284	07	6 (5.9)	49 (48.0)	7 (6.9)	40 (39.2)	102
91	115 (55.8)	37 (18.9)	15 (7.3)	37 (18.0)	204	08	5 (4.6)	45 (41.7)	6 (5.6)	52 (48.1)	108
92	77 (54.6)	27 (19.1)	9 (6.4)	28 (19.9)	141	09	8 (7.0)	53 (46.1)	17 (14.8)	37 (32.2)	115
93	84 (52.8)	27 (17.0)	16 (10.1)	32 (20.1)	159	10	21 (19.6)	44 (41.1)	11 (10.3)	31 (29.0)	107
94	64 (49.6)	23 (17.8)	13 (10.1)	29 (22.5)	129	11	6 (8.6)	27 (38.6)	11 (15.7)	26 (37.1)	70
95	40 (33.6)	24 (20.2)	17 (14.3)	38 (31.9)	119	12	6 (7.4)	41 (50.6)	11 (9.9)	26 (32.1)	84
96	20 (26.7)	22 (29.3)	3 (4.0)	30 (31.9)	75	13	9 (10.3)	31 (35.6)	11 (12.6)	36 (41.3)	87
						計	1633 (34.3)	1394 (29.2)	420 (8.8)	1319 (27.7)	4766

A型肝炎の頻度

1980-1989年 (I期)、1990-1999年 (II期)、2000-2009年 (III期) の3期に区分して、A型肝炎の発生頻度をみるとI期では37.5%、II期では48.5%であったが、III期では16.8%と減少していた。A型肝炎は、1983年と1990年にそれぞれ162例、187例と流行を認めたが、それ以後は減少傾向にある。2007年から2009年の3年間は毎年10例未満の発生数であったが、2010年21例、2011年6例、2012年6例、2013年9例の発生を認めた (図1)。

2000年以後の頻度

III期での起因ウイルス別の頻度は、A型16.3%、B型38.0%、C型9.2%、非A非B非C型36.6%であったのに対し、2010年は107例の登録があり、A型21例 (19.6%)、B型44例 (41.1%)、C型11例 (10.3%)、非A非B非C型31例 (29.0%)。2011年は70例の登録があり、A型6例 (8.2%)、B型27例 (37.0%)、C型11例 (15.1%)、非A非B非C型29例 (39.7%)。2012年は84例の登録があり、A型6例 (7.4%)、B型41例 (50.6%)、C型11例 (9.9%)、非A非B非C型26例 (32.1%)。そして2013年は87例の登録がありA型9例 (10.3%)、B型31例 (35.6%)、C型11例 (12.6%)、非A非B非C型36例 (41.3%)であった。B型、非A非B非C型が大勢を示す傾向は変わらなかった (図1)。

輸血後急性肝炎

1980年から2013年までの過去34年間に輸血後急性肝炎として登録された症例数は293例で、うちB型が24名 (7.9%)、C型が207例 (70.9%)、非A非B非C型が62例 (21.2%)であった。2009年に1例、輸血後

C型肝炎症例が登録されたが、輸血後6か月以内に発生した肝炎で輸血以外の感染経路で感染したことが確認されている例であった (表2、図2)。2011年は1例、C型急性肝炎+de novo B型肝炎例+CMVなどの重複感染例が報告された。2012年はB型急性肝炎が報告された。この症例は血液疾患を基礎疾患として末梢血幹細胞移植後に輸血製剤を投与し、これにより感染したと報告された。2013年はC型急性肝炎が報告された。心臓弁膜症の手術を受けた際、輸血を受けたが、献血者15名を精査するもいずれもHCVRNAは検出されなかった。またそのうちの6名は再献血でHCV陽転なしとの報告を受けている。

E型肝炎

本研究参加ネットワーク施設内で2013年までに非A非B非C型急性肝炎と診断した1,319例中、1019例で初診時血清を用いてHEV抗体を測定した。その結果、68例 (非A非B非C型肝炎の6.7%) はIgM-HEV抗体陽性を示したことから、この68例をE型肝炎例と診断した (表3)。68例の内訳は、男性59名 (86.8%)、女性9名 (13.2%)と男性に多く、年齢層では10代2名、20代4名、30代10名、40代14名、50代19名、60代9名、70代10名、80代1名で、40代と50代をあわせると48.5% (33/68) の頻度であった。

E型肝炎の発生頻度の推移に関しては、2004年以後、増加傾向にあり、特に2009年は29.0% (9/31) と頻度、件数ともに増加した。2011年非A非B非C型肝炎の11.5% (3/26)、2012年非A非B非C型肝炎の11.1% (3/27)、2013年非A非B非C型肝炎の20.6% (7/34)であった。

図1. 散発性急性肝炎の型別年次推移
1980年-2013年 (N=4,766、34施設)

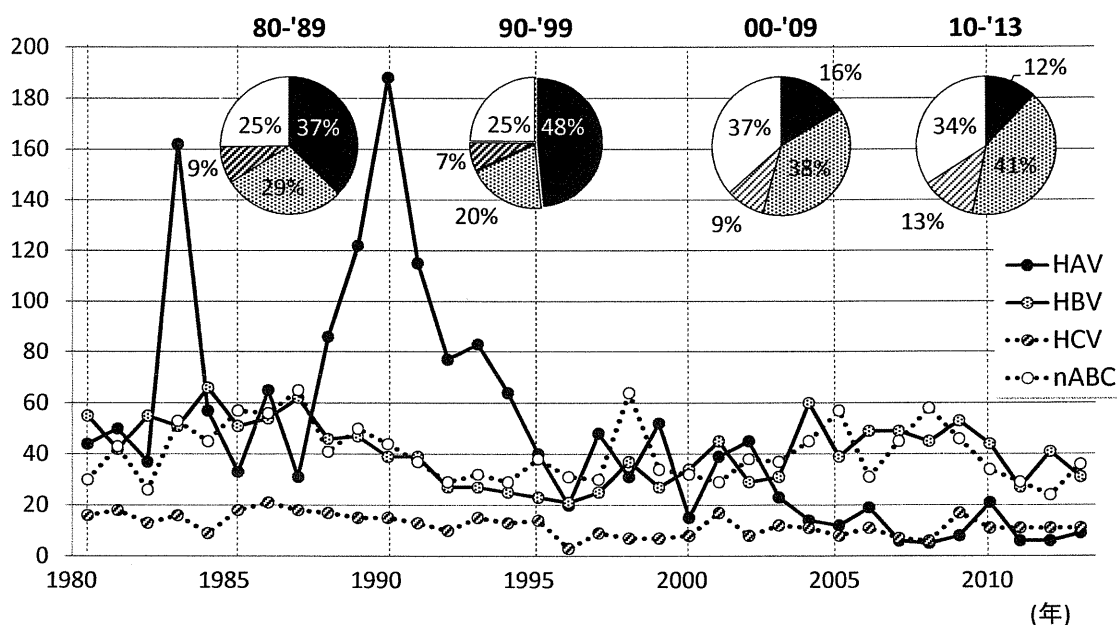


表2. 輸血後急性肝炎の型別年次推移 (1980-2013年, 34施設)

年	B型	C型	非ABC型	計	年	B型	C型	非ABC型	計
80	0	14	6	20	97	1	0	0	1
81	3	19	3	25	98	0	1	2	3
82	4	13	3	20	99	0	0	0	0
83	2	15	10	27	00	1	1	1	3
84	2	19	4	25	01	0	0	0	0
85	0	15	8	23	02	0	1	0	1
86	2	20	7	29	03	0	1	0	1
87	1	17	2	20	04	0	0	0	0
88	3	28	3	34	05	0	0	0	0
89	1	22	4	27	06	0	0	0	0
90	2	8	2	12	07	0	0	0	0
91	0	7	1	8	08	0	0	0	0
92	0	1	5	6	09	0	1	0	1
93	0	1	1	2	10	0	0	0	0
94	0	0	0	0	11	0	1	0	1
95	1	1	0	2	12	1	0	0	0
96	0	0	0	0	13	0	1	0	0
計	24	207	62	293					
	(7.9)	(70.9)	(21.2)	(100.0)					

図2. 輸血後急性肝炎の型別年次推移
1980-2013年 (N=293, 34施設)

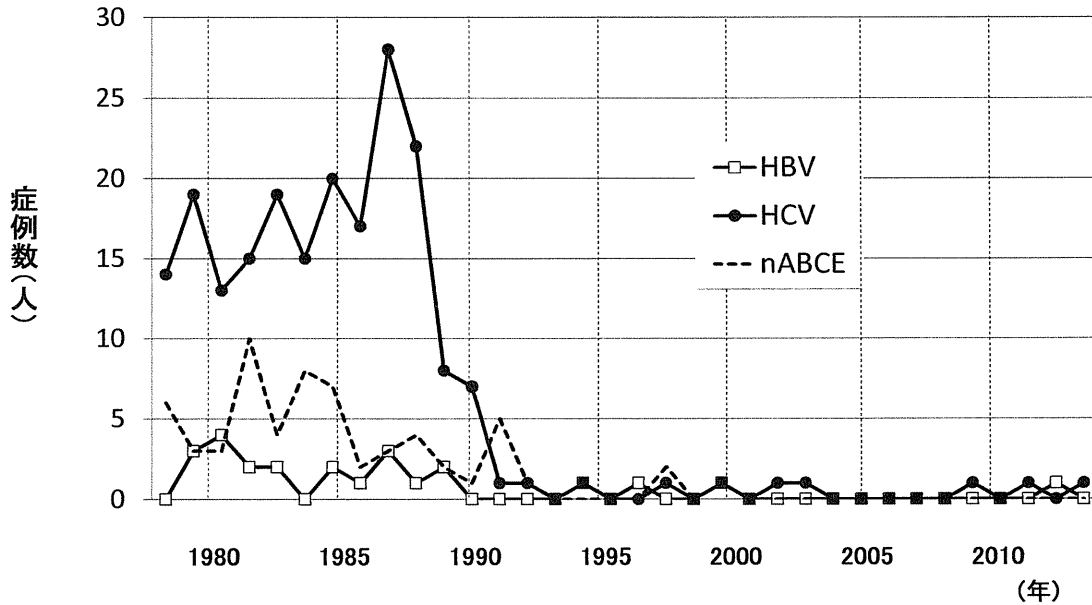


表3. 1980年 - 2013年当研究班で集積された E型肝炎 68例の詳細 (34施設)

No.	発症年	年齢	性	居住地域	海外渡航歴	食歴	病型	Gt	No.	発症年	年齢	性	居住地域	海外渡航歴	食歴	病型	Gt	
1	1980	74	男	長崎	不明	不明	通常型	ND	36	2007	44	男	東京(清瀬)	国内感染	なし	通常型	3	
2	1981	51	男	横浜	不明	不明	通常型	ND	37	2007	21	男	別府	ハンクアデシ	なし	通常型	1	
3	1981	38	男	長崎	不明	不明	通常型	ND	38	2007	46	男	長崎	国内感染	なし	通常型	3	
4	1983	48	男	横浜	不明	不明	通常型	ND	39	2008	63	男	横浜	国内感染	なし	通常型	3	
5	1984	39	男	横浜	不明	不明	通常型	ND	40	2008	70	男	横浜	国内感染	なし	通常型	3	
6	1984	35	男	横浜	不明	不明	通常型	ND	41	2008	49	男	相模原	中国	なし	通常型	4	
7	1984	46	男	長崎	不明	不明	通常型	ND	42	2008	34	男	相模原	国内感染	なし	通常型	3	
8	1985	73	男	習志野	不明	不明	通常型	ND	43	2008	18	男	別府	ハンクア?国内?	不明	重症型	1	
9	1986	62	男	相模原	不明	不明	通常型	ND	44	2008	18	男	別府	ハンクア?国内?	不明	通常型	1	
10	1986	21	女	習志野	不明	不明	通常型	ND	45	2009	72	男	埼玉	国内感染	イパシ編	通常型	3	
11	1987	53	男	相模原	不明	不明	通常型	ND	46	2009	77	男	埼玉	国内感染	不明	通常型	3	
12	1987	48	男	習志野	不明	不明	通常型	ND	47	2009	37	男	東京(目黒)	ネパール?国内?	不明	通常型	1	
13	1987	52	男	金沢	不明	不明	通常型	ND	48	2009	48	男	東京(立川)	国内感染	生牡蠣?生牛肉?	通常型	3	
14	1992	55	男	習志野	国内感染	不明	通常型	ND	49	2009	42	男	東京(清瀬)	国内感染	なし	通常型	3	
15	1996	45	女	横浜	国内感染	不明	通常型	3	50	2009	56	男	相模原	国内感染	シカ・イパシ	通常型	ND	
16	1996	58	男	長崎	中国	不明	通常型	4	51	2009	53	男	長崎	国内感染	生牡蠣??	通常型	3	
17	1998	45	男	横浜	タイ	不明	通常型	3	52	2009	44	男	長崎	国内感染	イパシ焼肉	通常型	3	
18	2000	51	女	横浜	国内感染	不明	通常型	3	53	2009	47	男	長崎	国内感染	豚肉??	通常型	3	
19	2000	79	女	大分	国内感染 (横川吸虫)	不明	通常型	3	54	2010	37	男	仙台	アメリカ?国内?	なし	通常型	3	
20	2002	26	男	東京(新宿)	ハンクアデシ	不明	通常型	1	55	2010	68	男	金沢	国内感染	なし	通常型	3	
21	2002	54	男	相模原	国内感染	不明	通常型	3	56	2010	64	女	長崎	国内感染	なし	通常型	3	
22	2002	52	男	大分	国内感染 (刺身好物)	不明	通常型	3	57	2011	61	男	札幌	国内感染	シカ肉	重症型	不明	
23	2003	22	男	東京(新宿)	インド	不明	通常型	1	58	2011	78	女	高崎	国内感染	なし	通常型	3	
24	2004	44	男		中国	不明	通常型	4	59	2011	61	男	横浜	国内感染	なし	通常型	3	
25	2004	34	男	埼玉	国内感染	生牡蠣	通常型	3	60	2012	65	男	横浜	国内感染	なし	通常型	3	
26	2004	55	男	長崎	中国	なし	通常型	4	61	2012	73	男	旭川	国内感染	不明	劇症型	4	
27	2005	52	男	長崎	国内感染	イパシ焼肉	通常型	3	62	2012	30	女	国際医療	国内感染	なし	通常型	3	
28	2005	69	男	埼玉	国内感染	刺身頻回	通常型	3	63	2013	42	男	高崎	国内感染	なし	通常型	未	
29	2005	55	男	大阪(南)	国内感染	不明	通常型	3	64	2013	38	男	高崎	国内感染	なし	通常型	未	
30	2005	54	男	東京(新宿)	中国	不明	通常型	4	65	2013	53	女	東京病院	国内感染	イパシ燻製	通常型	未	
31	2006	60	男	東京(新宿)	国内感染	生アヒル	通常型	3	66	2013	59	女	名古屋	国内感染	生レバー	通常型	未	
32	2006	50	男	横浜	国内感染	なし	通常型	3	67	2013	88	男	長崎	国内感染	なし	通常型	ND	
33	2006	77	男	仙台	国内感染	なし	通常型	3	68	2013	51	男	まつもと	国内感染	鹿肉	通常型	未	
34	2007	30	男	米子	国内感染	なし	通常型	3										
35	2007	56	男	東京(目黒)	国内感染	なし	通常型	4										

HBV遺伝子型

2013年までにB型急性肝炎として登録された症例のうち、保存血清のある686例を対象としてHBV遺伝子型 (Gt) を検討した (表4)。686例中、Gt Aは197例 (28.7%)、GtBは57例 (8.3%)、GtCは429例 (62.4%)、Gt Dは1例 (0.1%)、Gt Eは1例 (0.1%)、Gt Gは1例 (0.1%) (gt Aとの共感染)、Gt Hは1例 (0.1%) 例であった。

Gtの頻度に関する年次推移について1991年から2009年の19年を1991-1999年、2000-2004年、2005-2009年の3期に区分して検討した。GtAの頻度は、順に7.6% (15/197)、23.1% (33/143)、42.3% (88/208) といずれも有意

に増加を示したが、GtBでは、順に6.1%、11.2%、9.6%で頻度としては増加しているも有意ではなかった。2010-2013年の4年間におけるgtAの頻度は44.2% (61/138)、gtBの頻度は6.5% (9/138) であった。特にGt A の頻度は、2000年前後以後急速に増加している印象がみられ、2007年は52.3% (23/44)、2008年54.8% (23/42) と50%以上の頻度であった。その後2009年は40.8% (20/49)、2010年は33.3% (14/42)、2011年は40.7% (11/27)、2012年は40例で32.5% (13/40) といずれも50%以下を推移していた。そして2013年は79.3% (23/29) とこれまでで最も高い割合を示した。

表4. 散発性B型急性肝炎 HBV genotype年次別頻度 (N=686)

年	A	B	C	D	E	F	G	H	計(例)
1991	4	2	27	0	0	0	0	0	33
1992	0	1	25	0	0	0	0	0	26
1993	2	0	24	0	0	0	0	0	26
1994	1	1	22	0	0	0	0	1	25
1995	2	2	18	0	0	0	0	0	22
1996	0	3	15	0	0	0	0	0	18
1997	2	0	6	0	0	0	0	0	8
1998	1	2	21	0	0	0	0	0	24
1999	3	1	11	0	0	0	0	0	15
2000	3	0	18	1	0	0	0	0	22
2001	5	2	24	0	0	0	0	0	31
2002	5	3	14	0	1	0	0	0	23
2003	6	7	11	0	0	0	0	0	24
2004	14	4	25	0	0	0	0	0	43
2005	11	5	18	0	0	0	0	0	34
2006	11	3	25	0	0	0	0	0	39
2007	23	4	16	0	0	0	1	0	44
2008	23	3	16	0	0	0	0	0	42
2009	20	5	24	0	0	0	0	0	49
2010	14	1	27	0	0	0	0	0	42
2011	11	1	15	0	0	0	0	0	27
2012	13	5	22	0	0	0	0	0	40
2013	23	2	4	0	0	0	0	0	29
計	197	57	429	1	1	0	1	1	686
(%)	(28.7)	(8.3)	(62.4)	(0.1)	(0.1)	(0.0)	(0.1)	(0.1)	

*1例検出不可

D. 考察

過去34年間の本邦の散発性急性肝炎の発生状況は、A型肝炎の発生頻度を軸に、徐々に変化している。A型肝炎は、1983年と1990年にそれぞれ162例、187例と流行を認めしたが、それ以後は減少傾向にある。2007年から2009年の3年間は毎年10例未満の発生数

であったが、2010年は21例の発生を認め直近の過去3年間に比較すると、やや増加していた。2010年のA型肝炎の小流行は、1999年からの感染症研究所への届出数による感染症発生動向調査の結果とほぼ相関している。2008年以降、韓国ではA型肝炎の大規模流行が続いていることから、本邦への感染拡

大が懸念されたが、国立病院機構での発生頻度調査でも、2010年のA型肝炎発生はいわゆる小流行にとどまり、大流行には至っていなかった。なお、2011年、2012年、2013年のA型肝炎の発生数はそれぞれ6例、6例、9例で、流行は確認されなかった。しかしながら、A型肝炎ウイルスの感染力は極めて強く、戦後生まれの日本人の多くが中和抗体であるHA抗体を保有していないことから、今後、衛生環境の変化、食物の流通状況の変化によっては、流行する可能性があり、今後もその発生状況に注意を払う必要がある。

E型肝炎の発生頻度の推移に関しては、図3に示すように2004年以後、増加傾向にあり、特に2009年は9例の発生数であったが、2011年、2012年はそれぞれ3例であったが、2013年は7例の発生を認めた。北海道のE型急性肝炎の発生頻度に関して、1998年から2008年までの期間の札幌市内3施設での集計報告では2001年をピークに減少傾向にあることが報告されているが、国立病院機構での集計は、北海道以外の地域を主体とする調査である。北海道以南においては、最近においても散発的E型肝炎が発生し、E型感染が終息していないことを示しており、今後の発生動向に引き続き、注意する必要がある。

いわゆる欧米型B型肝炎 (GtA) の発生に関しては、2000年以後、急速に増加している傾向を認め、関東、関西といった都会から地方へと徐々に日本国中に拡散しつつある状況を本研究班の成果として報告してきた。特にHBV/GtA の頻度は、2000年前後以後急速に増加している印象がみられ、2007年は52.3% (23/44)、2008年54.8% (23/42) と50%以上の頻度であったが、それ以後、2009年は40.8% (20/49)、2010年は33.3% (14/42)、2011年は40.7% (11/27)、2012年は31.7% (13/40) とやや低下していたが、2013年は79.3% (23/29) と件数、割合とも増加した。今後もわが国においてHBV/GtA の新規感

染者の動静については、本研究班で観測を継続していく。

HBV/GtAは、本来わが国には存在しない外来の感染源、外国人との接触によるものと考えられており、最近の社会状況の変化、国際化を反映した現象と考えられている。成人例でもGtA のB型急性肝炎例の10%は慢性化することが示唆されている。もっとも効果的な感染予防方法は、ワクチン接種であり、ハイリスク者に対しては早急な対策が必要であると考えられた。

E. 結論

1980年から2013年までの過去34年間に、国立病院機構肝疾患ネットワーク参加34施設内で散発性急性肝炎として登録された症例数は4,766例で、うちA型が1,633例 (34.3%)、B型が1,394例 (29.2%)、C型が420例 (8.8%)、非A非B非C型肝炎が1,319例 (27.7%) であった。

2000-2009年の期間内の頻度は、A型16.8%、B型39.2%、C型9.5%、非A非B非C型34.5%であり、B型と非A非B非C型が大勢を占める状況にあった。2010-2013年の4年間においては304例の登録、A型42例 (12.1%)、B型143例 (41.1%)、C型44例 (12.6%)、非A非B非C型119例 (34.2%) であった。そして今回登録された2013年単年は89例の登録があり、A型9例 (10.1%)、B型31例 (34.8%)、C型12例 (13.5%)、E型7例 (7.9%) 非A非B非C非E型28例 (31.5%)、HEVが未検索の非A非B非C型1例 (1.1%)、de novo HBV1例 (1.1%) であった。

A型肝炎の発生に関しては1983年 (162例) と1990年 (187例) に流行を認めるも、それ以後は減少傾向にある。ただし2007年から2009年の3年間は毎年10例未満であったが、2010年21例、2011年6例、2012年6例、2013年9例の発生数であった。

1980年から2011年までの期間のE型肝炎の頻度は、非A非B非C型肝炎の6.0%

(59/983)であったが、2011年非A非B非C型肝炎の11.5% (3/26)、2012年非A非B非C型肝炎の11.1% (3/27)、2013年非A非B非C型肝炎の20.6% (7/34)であった。

B型急性肝炎の中で、いわゆる欧米型B型肝炎 (Gt A) の発生頻度は、2000年前後以後増加し、2007年は52.3% (23/44)、2008年54.8% (23/42) と50%以上の頻度であった。その後2009年は40.8% (20/49)、2010年は33.3% (14/42)、2011年は40.7% (11/27)、2012年は40例で32.5% (13/40) といずれも50%以下を推移していたが、2013年は79.3% (23/29) とこれまでで最も高い割合を示した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ito K, Yotsuyanagi H, Yatsushashi H, Karino Y, Takikawa Y, Saito T, Arase Y, Imazeki F, Kurosaki M, Umemura T, Ichida T, Toyoda H, Yoneda M, Mita E, Yamamoto K, Michitaka K, Maeshiro T, Tanuma J, Tanaka Y, Sugiyama M, Murata K, Masaki N, Mizokami M; Japanese AHB Study Group. Risk factors for long-term persistence of serum hepatitis B surface antigen following acute hepatitis B virus infection in Japanese adults. *Hepatology*. 2014 Jan 59 (1) :89-97.
- 2) Bae SK, Yatsushashi H, Takahara I, Tamada Y, Hashimoto S, Motoyoshi Y, Ozawa E, Nagaoka S, Yanagi K, Abiru S, Komori A, Ishibashi H. Sequential occurrence of acute hepatitis B among members of a high school Sumo wrestling club. *Hepatol Res*. 2013 Sep 6.
- 3) 玉田陽子, 八橋 弘. ウイルス肝炎の臨床の最新の知識と実地診療への応用, A型肝炎の現状と今後の展望—診療のすすめかた—. *Medical Practice* 30 (2) : 236-241,

2013.2.1.

- 4) 八橋 弘, 玉田陽子, 山崎一美, 長岡進矢, 小森敦正, 阿比留正剛. 特集/肝炎から肝硬変・肝癌まで, ウイルス性急性肝炎の診療. *臨牀と研究* 90 (2) : 13-18, 2013.2.
- 5) 八橋 弘. 疾患編, 第IX章 肝疾患, ①急性肝炎 (A型肝炎, B型肝炎, C型肝炎, D型肝炎, E型肝炎). 肝臓専門医テキスト. 日本肝臓学会編集, 南江堂, 東京, pp.186-190, 2013.3.30, 497頁
- 6) 八橋 弘. VI 肝疾患 急性肝炎 (B型). 治療過程で一目でわかる 消化器薬物療法 STEP 1・2・3. 一瀬雅夫, 岡 政志, 持田智編集, メジカルビュー社, 東京, pp.154-158, 2013.4.1, 303頁
- 7) 八橋 弘. IV. 肝臓 (各論) / 感染症, その他のウイルス肝炎 (D型肝炎, E型肝炎, EBウイルス, サイトメガロウイルス). 専門医のための消化器病学 第2版, 小俣政男・千葉勉監修, 下瀬川徹・渡辺守・木下芳一・金子周一・檜田博史編集, 医学書院, 東京, pp.363-366, 2013.10.15.

2. 学会発表

- 1) <ワークショップ>全国国立病院による定点観測から明らかになったB型急性肝炎の変遷. 山崎一美, 玉田陽子, 八橋 弘. 第99回日本消化器病学会総会. 鹿児島, 2013.3.21-23.

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし。

Ⅱ. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
分担研究報告書

HBV再活性化による肝炎予防をめざして

研究分担者 古田 清 国立病院機構まつもと医療センター松本病院 統括診療部長

研究要旨 免疫抑制剤や分子標的治療薬の進歩は目覚ましく、多くの症例が恩恵を受けられるようになったが、治療中や治療後にB型肝炎ウイルス（HBV）の再活性化が起こることがあり問題となっている。肝炎を発症し重症化劇症化した場合の治療は極めて困難で救命率は低く、当院でもガイドライン発表以前に死亡例を経験した。原疾患の経過が良好であり、予想もしなかった肝炎を発症したことで、ご本人ご家族は受け入れ難く医療者への不信を募らせていた。対策ガイドライン¹⁾発表に伴って当院でも周知した。

昨年、当院で経験した、HBV再活性化にて治療しHBV-DNAの陰性化を見た2症例を報告した。今回、核酸アナログ製剤が投与された症例の中から、再活性化治療例を更に抽出することができたので報告した。2012年度当院で血液疾患治療例のHBVマーカーの陽性率を検討した。HBs抗原陽性率2%（2/134）、HBc抗体またはHBs抗体陽性率は19%（17/91）であった。これらのデータは、当院で開始が予定されている造血幹細胞移植などの血液疾患に対する高度医療を支え診療協力体制を構築する基礎資料となると考えられた。

研究協力者

上條 敦 まつもと医療センター松本病院

A. 研究目的

最近、B型肝炎ウイルス（HBV）の再活性化が注目されている。免疫抑制剤、分子標的治療薬の進歩により、高度な免疫抑制状態を作り出し、今まで治癒したと思われていたHBVが目覚め再増殖を起こし、重症化劇症化した場合の救命率は極めて低く、社会的にも問題となっている。HBVキャリアやHBV既感染者の免疫抑制療法中のHBV再活性化への対応が、2009年「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン」（以下ガイドライン）として発表され、更にガイドラインの改定版²⁾が発表されている。

ガイドラインに準拠した診療を行いHBV再活性化による肝炎を予防するためには、どのような協力体制が必要かを検討する目的で、当院で経験したHBV再活性化症例と血液疾患治療例の検討を行ったので報告する。

B. 症例

1. ガイドライン発表以前に、当院で経験したHBV再活性化と思われる病態で重症肝炎劇症肝炎を発症し、核酸アナログ製剤を使用したが発症できなかった3例。

2. 当院で2012年度に核酸アナログ製剤が投与された56例を抽出し、そのうち初診時にHBs抗原が陰性と確認され、HBV再活性化に対して核酸アナログ製剤が投与された4例。

3. 当院で2012年度に血液疾患で入院加療

された142例、男性87例、女性55例、平均年齢69.2歳。初診時のHBs抗原の陽性率、HBc抗体またはHBs抗体の陽性率を検討した。

結果

1. ガイドライン発表以前に、当院で経験したHBV再活性化と思われる病態で重症肝炎劇症肝炎を発症し、核酸アナログ製剤を使用したが発症し、救命できなかった3例を提示する。

症例1は69歳、男性（図1）。右頸部リンパ節腫脹を自覚、増大傾向があるためリンパ節生検施行し、非ホジキンリンパ腫follicular type (stage IA) と診断。この時はHBs抗原陰性。R-CHOP 3コース施行し、放射線治療が行われ完全寛解が確認された。治療中に胃潰瘍A2と、ヘリコバクターピロリの感染を認めたため完全寛解後に除菌療法を施行。その最中に、黄疸を認め内科受診、肝機能障害を認めた。T-Bil 15.4 mg/dl、D-Bil 11.8 mg/dl、ALP 837 U/l、 γ -GTP 147 U/l、AST 2500 U/l、ALT 1580 U/l、HBs抗原陽性のため、HBV-DNAの結果を待たずにラミブジン投与開始。HBs抗体 10.0未満、HBc抗体 12.9、IgM HBc抗体 0.9(-)、HBe抗原 0.2(-)、HBe抗体 100%、HBV-DNA 8.8 LGE/ml以上であり、慢性B型肝炎の増悪と考えた。血漿交換を行うも黄疸、肝不全は進行。意識障害が出現し、第27病日永眠された。ご家族は、悪性リンパ腫は治癒し、Hピロリの除菌治療による薬剤性肝障害と当初は説明を受けられており、B型肝炎増悪の説明を納得されるのに十分な説明と時間を要した。

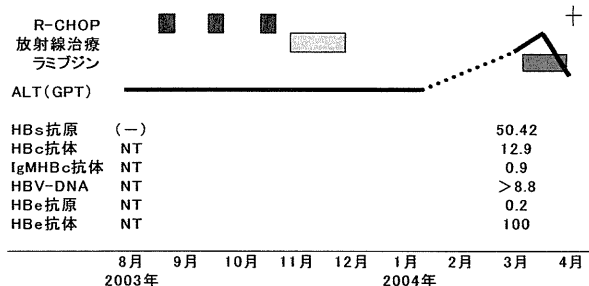


図1. 臨床経過（症例1）

症例2は67歳、男性。悪性リンパ腫（DLBCL）にてR-CHOPを5コース施行、更に3コース施行し完全寛解を確認し外来通院中。最終R-CHOP治療の1ヶ月後より肝機能障害を認め、アルコール多飲歴があるため断酒を勧められた。更に1ヶ月後に倦怠感が出現、黄疸を認め入院。HBs抗原陽性を初めて確認し、HBV-DNA (7.3 LEG/ml) 陽性の結果を待たずにエンテカビルの投与を開始したが、全身状態が悪化し第15病日永眠された。初診時に検査されHBs抗原陰性、HBc抗体 (8.98) 陽性であったが、経過途中のHBV-DNA等の検索が施行されなかった。

症例3は72歳、男性。初診時HBs抗原陰性。マクログロブリン血症に対して、エンドキサンの内服治療が開始され継続中。開始後23ヶ月頃より倦怠感、食欲不振、黄疸が出現し入院。高度の肝機能障害を認めHBs抗原陽性が初めて指摘され、HBc抗体13.6と高値。HBV-DNA (7.7 LGE/ml以上) 陽性の結果を待たずに直ちにエンテカビルの内服を開始。肝不全に対して新鮮凍結血漿、濃厚血小板液などの輸血を行うも改善せず無尿となり、第7病日に死亡。リツキサン治療以外の症例でも起こることがあると認識させられた。

2009年のガイドライン以前には、当院ではHBs抗原のみの検索しか行われていなかった。治療経過中に肝機能検査値の異常に気が付いてもHBVの再活性化が想起できず、診断治療が遅れ、核酸アナログが開始されたにもかかわらず、救命できない症例を経験した。症例1の劇症肝炎死亡例をきっかけに、HBc抗体の検査の施行と、陽性の場合のHBVマーカーの定期検査を呼びかけていたが、症例2に遭遇した。対策の徹底のむずかしさを痛感していた頃に、ガイドラインが2009年に発表された。ガイドラインでは、治療開始時のHBVマーカーの測定が、HBs抗原だけでなくHBc抗体やHBs抗体の検査、陽性の場合のその後のHBV-DNA検査の実

施間隔が示され、当院でも周知を行った。HBV-DNA陽性時の核酸アナログ製剤投与の際に肝臓専門医への相談もあり、再活性化への対応が十分と思われたが、昨年の発表から、HBV再活性化症例への対応を検討することとした。

2. 当院で2012年度に核酸アナログ製剤が投与された56例を抽出し、肝臓内科以外が主治医の症例7例がリストアップできた。3例は初診時既にHBs抗原陽性で、併存している慢性B型肝炎の治療が核酸アナログの投与で行われていた。初診時にHBs抗原が陰性と確認され、HBV再活性化に対して核酸アナログ製剤が投与されている症例4例を抽出できた(図2)。この4例のうち2例が昨年発表した症例であり、残り2例のうち1例は他院で骨髄移植が行われ再活性化した症例、もう1例は、当院で悪性リンパ腫に対してリツキサンを含む治療が行われた症例であった。以下に提示する。

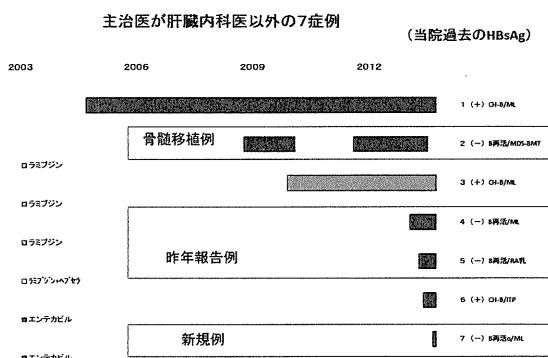


図2. 核酸アナログ投与症例

症例4 男性、76歳(図3)。1ヶ月前より右精巣の腫大に気づき受診、当院の泌尿器科で高位精巣摘除術を施行。悪性リンパ腫(DLBCL)と病理診断され内科紹介された。2012年2月よりR-CHOP 6コース施行。並行して髄注を4回施行した。その後、対側精巣への放射線照射を実施した。8月PETにて完

全寛解を確認。初診時、HBc抗体が陽性であり治療中よりHBV-DNA検査も実施されていた。治療開始12ヶ月後、R-CHOP治療終了より7ヶ月後の2013年2月の検査でHBV-DNA陽性(2.4 logcopy/ml)を確認し、3月よりバラクルードの投与が開始され、速やかにHBV-DNAが感度以下となった。HBV-DNA検査は実施されていたが、検査間隔が治療後からは空いてしまっていた。HBs抗原陰性、ALTの上昇はなく推移した。

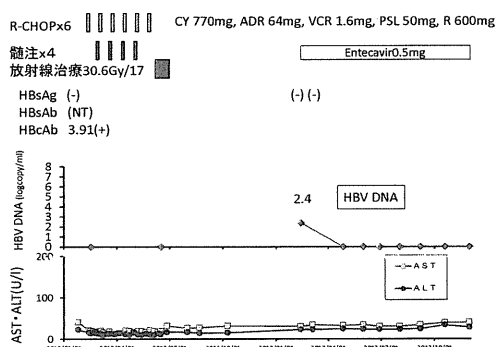


図3. 臨床経過(症例4)

核酸アナログ製剤の投与例の中から、HBV再活性化治療例の拾い上げが可能になったことが分かった。

昨年の報告でも指摘されたことと同様に、HBc抗体陽性またはHBs抗体陽性のハイリスク群の経過観察中のHBV-DNAの定期検査の欠落があり、今後の課題と考えられた。

3. 当院で2012年度に血液疾患で入院加療された142例の、初診時のHBs抗原の陽性率、HBc抗体またはHBs抗体の陽性率を検討した。ハイリスク群の頻度を推定する目的で、陽性率を疾患別に検討した。

実施された結果からは、HBs抗原陽性率2%(2/134)、HBc抗体またはHBs抗体陽性率は19%(17/91)であった。Kusumotoら²⁾はHBc抗体またはHBs抗体陽性率は23.2%

と報告している。今後は年齢別などの詳細な検討が必要である。また、初診時や治療開始前のHBVマーカーの検査実施率が低い可能性が示された。紹介入院患者も多いことから、HBVマーカーの検索が前医で施行され、紹介状に記載されているため、当院で実施されていない可能性もあると考えられる。しかし、担当医が替わっても容易に過去の検査結果が参照できるために、当院で実施することが望ましいと考えた。

C. 研究結果

ガイドライン発表前に3例の死亡例を経験し報告した。昨年発表した再活性化の2症例では、HBV-DNAの陽性が確認された時点で核酸アナログ製剤が投与されたことにより、HBVの陰性化が得られていた。今回さらに1例の再活性化例を提示した。HBV-DNAの検査が不定期であり、検査間隔が空いていることが指摘された。HBc抗体またはHBs抗体陽性のハイリスク症例は、当院およびKusumotoらの報告から、全患者の19-23%であった。原疾患治療中のHBV-DNAの定期検査にかかわる主治医の負担は大きい。来年度に当院では造血幹細胞移植を開始する予定であり、初診時のHBVマーカーの検索と、再活性化の早期診断のためのHBV-DNA定期検査を実施するためには、更にきめ細かな組織的協力体制の構築が急務と考えられた。

引用文献

- 1) 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会：肝臓2013 54 (6) 402-472.
- 2) Kusumoto S et al. J Gastroenterol. 2011; 46: 9-16.

D. 研究発表

なし。

E. 知的財産権の出願・登録状況
なし。

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
分担研究報告書

病態別の患者の実態把握のための調査および肝炎患者の病態に即した相談に対応できる
相談員育成のための研修プログラム策定に関する研究

研究分担者 平田 啓一 国立病院機構災害医療センター 第一病棟部長
研究協力者 島田 祐輔 国立病院機構災害医療センター 消化器科医師

研究要旨 肝疾患の病態把握の一環として、肝細胞癌破裂症例について患者背景や予後因子を分析・検討した。

A. 研究目的

肝細胞癌はサーベイランスの充実により早期の発見・治療が可能となってきたが無治療のまま進行し、破裂によって発見される症例も存在する。破裂症例の患者背景を分析し、破裂予防および生命予後を改善するための対策を検討した。

B. 研究方法

当科で2008年4月から2013年12月までに経験した肝細胞癌破裂の12症例につき、各症例の基礎疾患・肝機能・治療内容といった患者背景を分類し、破裂後生存日数との相関性を比較した。

C. 研究結果

肝細胞癌の原因としては、C型肝炎 4例、B型肝炎 1例、アルコール性が5例、NASHが4例、原因不明が1例（重複あり）となり、肝細胞癌全症例と比較して非B非C型肝炎を背景としているものが多かった。また、退院時肝予備能と腫瘍径で破裂後生存日数との強い相関性が見られた。後日肝臓切除術を行っている例で長期生存例が多く、腹膜播種も指摘されていない。

D. 考察

肝細胞癌破裂はアルコール性肝障害やNASHのような生活習慣に起因する肝硬変を背景とするものが多く、適切な医療の介入

がなされないまま癌化し破裂を来たしていた。破裂後の生命予後は残存肝機能を左右する点で腫瘍径も予後に影響を与えると思われる。一方で、破裂時の肝予備能は予後を必ずしも反映せず、破裂時は積極的な塞栓術を行うことで救命率が上がる。

E. 結論

破裂を未然に防ぐには前癌病変である肝硬変の早期発見が重要であり、ウイルス性肝炎のみならず大量飲酒歴や肥満・糖尿病等、生活習慣から肝硬変を合併しうる患者でも腹部超音波検査や血液検査で定期的な経過観察を行い、異常の早期発見に努めることが望ましい。また、破裂時には緊急処置として塞栓術を行い、集学的治療で肝機能を改善させた上で外科的切除を行うことが予後改善に繋がる。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

1) 島田祐輔, 他. 当院で過去5年に経験した肝細胞癌破裂11症例の背景・予後についての検討. 第17回日本肝臓学会大会

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
分担研究報告書

肝障害進展例に対するPeg-IFN+RBV+TVR併用療法の効果に関する研究

研究分担者 中牟田 誠 国立病院機構九州医療センター 肝臓センター部長

研究要旨 肝障害進展例に対するPeg-IFN+RBV+TVR併用療法は従来の治療法に比べ著効率が明らかに高い。治療時のIFN投与率は低いが、副作用発生率は慢性肝群と比し大きな差は無く、有用であると考えられる。

A. 研究目的

現在C型慢性肝炎に対し、Peg-IFN + ribavirin (RBV) + telaprevir (TVR) 三剤併用療法が行われ、非常に高い効果が報告されている。肝障害進行例に対するPeg-IFN+RBVによる治療効果は高くない上、副作用の頻度・程度とも増加すると考えられるが、発癌高危険群であることを考慮すると、その治療の必要性は高い。今回我々は肝障害進展例に対し三剤併用療法を行い、ウイルス動態や治療効果・副作用出現率について検討を行った。

B. 研究方法

2011年より当院において127例の症例にPeg-IFN+RBV+TVR併用療法を行った。そのうち血小板10万/ μ l未満、肝生検にてF4、脾臓摘出後の肝障害進展例は37例であった。肝障害進展例と慢性肝炎例のウイルス動態や治療効果・副作用発現率などを比較し検討した。

（倫理面への配慮）

遺伝子多型解析においては、患者の同意の下に行い、個人情報処理するコンピュータについては、他の一切のコンピュータと切り離すなどの措置を講じるとともに、個人情報を含むその他の資料は、鍵のかかる保管庫に保管するなど個人情報の保護に細心の注意を払った。

C. 研究結果

Peg-IFN+RBV+TVR治療時のHCV-RNAは治療開始後急速に減少するが、肝障害進展例ではウイルスの減少速度が遅く、治療2週、3週目でのウイルス量は慢性肝炎症例と比し有意に高値であった。治療4週、6週でのウイルス陰性化率は低く（82.9% vs 65.2%、95.8% vs 87.0%）、ウイルス陰性化時期も遅延する傾向にあった。治療経過中の血小板数は全経過を通して有意に低値であったが、RBV、TVR投与量調節によりHb値の変化には大きな差を認めなかった。治療を完遂できた症例のSVR24wは、IL-28B TTで64.3%（9/14）と慢性肝炎群（91.8%（45/49））と比し有意に低かったが、TG/GGでは66.7%（4/6）と慢性肝炎群と同等（66.7%（12/17））で、従来治療より明らかに高い著効率が得られた。肝障害進行例ではPeg-IFNの投与率が慢性肝炎例と比し有意に低かったが、RBV・TVR投与率は同等に保たれ、Hb 8.5 g/dl未満となるような重症貧血や腎障害・皮疹・感染等の副作用発生頻度には差を認めなかった。

D. 考察

肝障害進展例に対しても薬剤の投与量調節を行うことにより、重篤な貧血や血小板減少を引き起こすことなく三剤併用治療を完遂でき、良好な治療効果が得られた。

Peg-IFNの投与率は慢性肝炎例と比し有意に低かったが、RBV・TVR投与率は同等に保たれ、Hb 8.5 g/dl未満となるような重症貧血や腎障害・皮疹・感染等の副作用発生頻度には差を認めず、厳重な経過観察の上治療を行えば、有効な治療法であると考えられた。

E. 結論

Peg-IFN+RBV+TVR治療は、適切な経過観察を行うことで、肝障害進展例に対しても安全かつ有効に使用できると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Fujino T, Aoyagi Y, Takahashi M, Yada R, Yamamoto N, Ohishi Y, Nishiura A, Kohjima M, Yoshimoto T, Fukuizumi K, Nakashima M, Kato M, Kotoh K, Nakamuta M, Enjoji M. Association of ITPA polymorphism with outcomes of peginterferon- α plus ribavirin combination therapy. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2013 Aug 6;4(3):54-60.

2) Ogawa E, Furusyo N, Nakamuta M, Kajiwara E, Nomura H, Dohmen K, Takahashi K, Satoh T, Azuma K, Kawano A, Tanabe Y, Kotoh K, Shimoda S, Hayashi J; Kyushu University Liver Disease Study (KULDS) Group. Clinical milestones for the prediction of severe anemia by chronic hepatitis C patients receiving telaprevir-based triple therapy. *J Hepatol.* 2013 Oct;59(4):667-74.

3) Furusyo N, Ogawa E, Nakamuta M, Kajiwara E, Nomura H, Dohmen K, Takahashi K, Satoh T, Azuma K, Kawano A, Tanabe Y, Kotoh K, Shimoda S, Hayashi J; Kyushu University Liver Disease Study (KULDS) Group. Telaprevir can be successfully and safely used to

treat older patients with genotype 1b chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2013 Aug;59(2):205-12.

4) Kohjima M, Enjoji M, Yoshimoto T, Yada R, Fujino T, Aoyagi Y, Fukushima N, Fukuizumi K, Harada N, Yada M, Kato M, Kotoh K, Nakashima M, Sakamoto N, Tanaka Y, Nakamuta M. Add-on therapy of pitavastatin and eicosapentaenoic acid improves outcome of peginterferon plus ribavirin treatment for chronic hepatitis C. *J Med Virol.* 2013 Feb;85(2):250-60.

5) Ogawa E, Furusyo N, Kajiwara E, Takahashi K, Nomura H, Maruyama T, Tanabe Y, Satoh T, Nakamuta M, Kotoh K, Azuma K, Dohmen K, Shimoda S, Hayashi J; Kyushu University Liver Disease Study (KULDS) Group. Efficacy of pegylated interferon alpha-2b and ribavirin treatment on the risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C: a prospective, multicenter study. *J Hepatol.* 2013 Mar;58(3):495-501.

2. 学会発表

1) 第99回 日本消化器病学会総会（シンポジウム）

2) 第49回 日本肝臓学会総会（口演・ポスター）

3) AASLD 2013 (Poster)

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし。

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
分担研究報告書

HIV感染C型慢性肝炎に対するTelaprevir/Peg-IFN- α 2b/Ribavirin併用療法を行った3例

研究分担者 三田 英治 国立病院機構大阪医療センター 地域医療連携推進部長

研究要旨 HIVと重複感染しているGenotype 1型・高ウイルス量のC型慢性肝炎3例に対し、Telaprevir（以下TVR）/Peg-IFN- α 2b（以下PEG）/Ribavirin（以下RBV）併用療法を行った。3例は全員抗レトロウイルス療法を受けていたが、特に大きな合併症はなく、12週間のTVR/PEG/RBV 3剤併用ののち、12週間のPEG/RBV 2剤併用を完遂できた。治療効果は3例ともウイルス学的著効を得た。TVR併用療法はHIV感染症例に対しても有効な治療法であった。

研究協力者

大阪医療センター消化器内科 医長 石田 永
大阪医療センター消化器内科 医員 外山 隆

A. 背景と目的

抗レトロウイルス療法（anti-retroviral therapy、以下ART）の進歩により、HIV感染者における生命予後は著しく改善した。HIV感染者の死亡原因は依然AIDSが第1位であるが、第2位に肝疾患関連死が占め、その病勢コントロールが重要視されている。特にC型肝炎の治療は重要である。一方、C型肝炎の治療も難治例に対しプロテアーゼ阻害剤が使用できるようになり、今後様々なdirect antiviral agent（以下DAA）が登場すると思われる。今回、第1世代のプロテアーゼ阻害剤であるTVRとPEG/RBVの3剤併用療法を3例のHIV感染者に行ったので、その成績を報告する。

B. 症例と臨床経過

感染経路はMSMもしくはdrug abuseであった。

[症例①] 男性、IL-28BのSNP（rs8099917）はTTのmajor homozygous、HCV genotypeは1a型であった。前治療PEG/RBV 2剤併用療法時のHCV-RNA（log IU/mL）の推移は治療前 7.2→4週目 5.6→8週目 4.8→12週目 4.2と、低下幅は12週で-3.0 log IU/mLにとどまり、Partial responderであった。24週目HCV-RNAは3.0 log IU/mLで無効と反映し、治療を終了した。2剤併用時のARTメニューはNevirapine 400mg+Truvada[®]（Tenofovir/Emtricitabine）1錠/日であった。TVR併用療法を前提にARTメニューを、Darunavir Ethanolate 800mg+Ritonavir 100mg+Truvada[®]（Tenofovir/Emtricitabine）1錠/日に変更した。TVR 3剤併用療法開始時40歳代、エコーガイド肝生検で新犬山分類A0F1であった。3剤治療開始4週目にHCV-RNAは陰性化、6週目に一度陽性となるが、その後は陰性を持続でき、最終的にウイルス学的著効（SVR24）を得た。TVRによる腎機能障害で開始3日目に2,250mg/日から1,500mg/日にTVRは減量した。

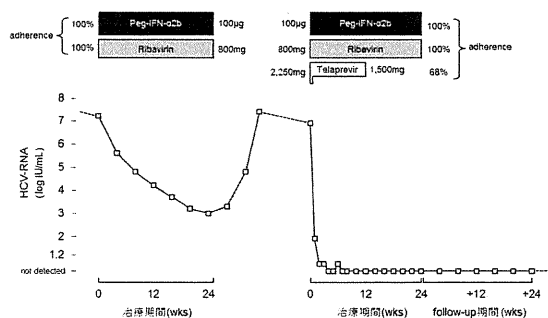


図1. 症例①の臨床経過

[症例②] 男性、IL-28BのSNP (rs8099917) はTTのmajor homozygous、HCV genotypeは1b型であった。ARTはRaltegravir + Epzicom[®] (Lamivudine/Abacavir) で変更はなかった。PEG/RBV 2剤併用では adherenceを維持できず、Null responseであった。しかしTVR併用療法（開始時年齢は40歳代）ではTVRが減量することなく12週間完遂でき、PEGのadherenceも85%、RBVは100%であった。その結果、3週目にはHCV-RNAの陰性化を得、最終的にウイルス学的著効（SVR24）となった。副作用は特に認めなかった。

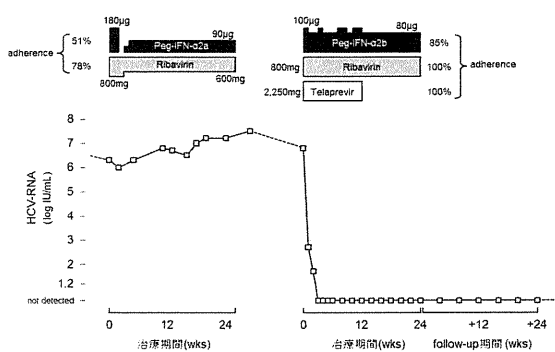


図2. 症例②の臨床経過

[症例③] 40歳代の男性、IL-28BのSNP (rs8099917) はTTのmajor homozygous、HCV genotypeは1b型であった。IFNの前治療歴はない。ARTメニューはAtazanavir 400mg + Epzicom[®] (Lamivudine/Abacavir) 1錠/日を継続した。TVR治療開始1週目で

腎機能障害を認め、TVRを2,250mg/日から1,500mg/日に減量したが、3週目にHCV-RNAは陰性化した。その後も陰性化を維持でき、現在SVR12を得て外来フォロー中である。

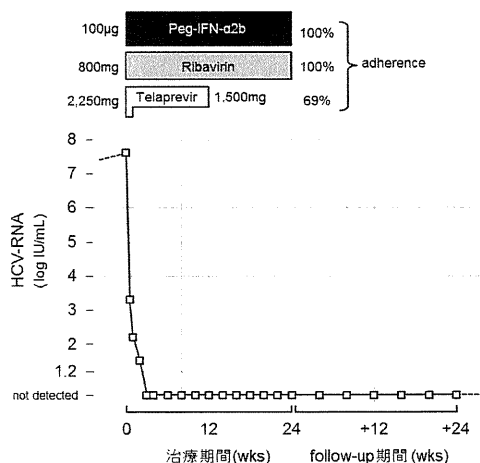


図3. 症例③の臨床経過

C. 考察

当科では20名以上のHIV非感染C型慢性肝炎に対しTVR併用療法を行ったが、それらと比較してもHIV感染者で副作用、薬剤 adherenceに大差を認めなかった。HIV感染例の平均年齢が40歳代と、HIV非感染例の平均年齢（60歳代）に比し20歳若年であることが、治療遂行を容易にしたものと考えられる。HIV感染者の例数が少ないので、今後多数例で調べていく必要がある。ただ、DAAの進化は著しく、今後TVRを使用する機会はないものと考えられる。しかし次世代のプロテアーゼ阻害剤SimeprevirはTVRに比し副作用が低減されており、有力な治療選択肢と考えられた。

D. 結論

HIV感染C型慢性肝炎3例に対しTVR/PEG/RBV併用療法を行い、良好な結果を得た。今後、プロテアーゼ阻害剤を含む抗ウイルス治療が期待できる。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ito K, Yotsuyanagi H, Yatsushashi H, Karino Y, Takikawa Y, Saito T, Arase Y, Imazeki F, Kurosaki M, Umemura T, Ichida T, Toyoda H, Yoneda M, Mita E, Yamamoto K, Michitaka K, Maeshiro T, Tanuma J, Tanaka Y, Sugiyama M, Murata K, Masaki N, Mizokami M; Japanese AHB Study Group. Risk factors for long-term persistence of serum hepatitis B surface antigen following acute hepatitis B virus infection in Japanese adults. *Hepatology*. 2014 Jan;59(1):89-97.
- 2) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Miyazaki M, Yamada A, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Fukui H, Inui Y, Hijioka T, Inada M, Katayama K, Tamura S, Yoshihara H, Inoue A, Imai Y, Hayashi E, Kato M, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kasahara A, Hamasaki T, Hayashi N, Takehara T; Osaka Liver Forum. Post-treatment Levels of α -Fetoprotein Predict Incidence of Hepatocellular Carcinoma After Interferon Therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 in press.
- 3) Ishida H, Sakane S, Toyama T, Fukutomi K, Kimura K, Sugimoto A, Hibino K, Tamura T, Iwasaki T, Iwasaki R, Hasegawa H, Sakakibara Y, Yamada T, Nakazuru S, Mita E. Administration of low-dose epoetin-alpha facilitates adherence to ribavirin in triple therapy with pegylated interferon-alpha-2b and telaprevir. *Hepatol Res*. 2013 in press.
- 4) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Miyazaki M, Iio S, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Inui Y, Hijioka T, Inada M, Tamura S, Yoshihara H, Inoue A, Imai Y,

Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kanto T, Kasahara A, Hayashi N, Takehara T. Using early viral kinetics to predict antiviral outcome in response-guided pegylated interferon plus ribavirin therapy among patients with hepatitis C virus genotype 1. *J Gastroenterol*. 2013 in press.

5) Higashitani K, Kanto T, Kuroda S, Yoshio S, Matsubara T, Kakita N, Oze T, Miyazaki M, Sakakibara M, Hiramatsu N, Mita E, Imai Y, Kasahara A, Okuno A, Takikawa O, Hayashi N, Takehara T. Association of enhanced activity of indoleamine 2,3-dioxygenase in dendritic cells with the induction of regulatory T cells in chronic hepatitis C infection. *J Gastroenterol*. 2013 May;48(5):660-70.

6) Harada N, Hiramatsu N, Oze T, Yamada R, Kurokawa M, Miyazaki M, Yakushijin T, Miyagi T, Tatsumi T, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Oshita M, Mita E, Hagiwara H, Inui Y, Katayama K, Tamura S, Yoshihara H, Imai Y, Inoue A, Hayashi N, Takehara T. Incidence of hepatocellular carcinoma in HCV-infected patients with normal alanine aminotransferase levels categorized by Japanese treatment guidelines. *J Gastroenterol*. 2013 Apr;48(4):535-43.

2. 学会発表

- 1) Sakane S, Ishida H, Fukutomi K, Kimura K, Sugimoto A, Hibino K, Tamura T, Iwasaki T, Iwasaki R, Hasegawa H, Sakakibara Y, Yamada T, Yamato M, Nakazuru S, Toyama T, Ito T, Mita E. Mechanism of renal dysfunction in the early phase of telaprevir-based triple therapy. 2013 Annual Meeting of the American Association for the Study of

Liver Diseases. Washington, D.C., Nov.
2013

2) 三田英治、長岡進矢、石田 永. ラミブジン・アデホビル併用療法反応不良例に対するテノホビルへの切替効果. 第17回日本肝臓学会大会パネルディスカッション2 B型肝炎治療の最前線. 2013年9月、東京

3) 外山 隆、石田 永、三田英治. HIV感染症患者におけるB型急性肝炎の臨床像. 第40回日本肝臓学会西部会ワークショップ4 急性B型肝炎. 2013年12月、岐阜

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし。